INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°77

BUSCA REALIZADA EM 22 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 20 ARTIGOS E 10 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

SUMÁRIO

VACINA BCG

ESTUDO ECOLÓGICO \ IRAQUE

Nesse estudo ecológico, os autores objetivaram examinar a influência da vacinação BCG e da prevalência de tuberculose (TB) nas variações entre países que registram a nova síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (SIM-C), associada à COVID-19. Os dados de SIM-C/10 milhões de habitantes, mortalidade por COVID-19/milhão de habitantes e política da vacinação BCG foram avaliados de acordo com a cobertura de vacinação em 15 países. Estes foram distribuídos em três categorias: sem política de vacinação (grupo I), sem vacinação atual de vacinação (grupo II) e com política de vacinação atual (grupo III). O Grupo I apresentou o maior valor médio de mortes de COVID-19/M (339,3) e menor prevalência de TB (5,3). O grupo III apresentou o menor número de SIM-C/10M (0,78), menor mortalidade por COVID-19/M (134,5) e maior prevalência de TB (51,5). Já o grupo II apresentou os maiores valores de SIM-C (354), enquanto esteve em segundo lugar nos outros parâmetros. A comparação entre os grupos I e III demonstrou diferença significativa em relação ao número de SIM-C/10M (p = 0,00). Na comparação entre os grupos II e III, também houve diferença significativa quando comparados os valores de SIM-C/10M. A comparação entre as variáveis mortalidade por COVID-19 e prevalência de TB não demonstraram diferenças entre os grupos I e III e II e III. Já a comparação entre os grupos I e II não apresentou diferenças para nenhuma das três variáveis. Os autores concluíram que existe forte relação entre a vacinação BCG e SIM-C, entre vacinação BCG e a óbitos por COVID-19, entre a prevalência de TB e SIM-C e entre a prevalência da TB e mortalidade por COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar estudos ecológicos. A metodologia desse estudo é fragilmente descrita. Os autores não identificaram nenhum fator de confusão, tendo em vista a natureza retrospectiva do estudo. Vale ressaltar que esses resultados fornecem apenas uma correlação e não uma associação causal, sugerindo a necessidade de avaliação prospectiva desses dados. Esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

REMDESIVIR

ENSAIO CLÍNICO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Neste estudo, os autores realizaram um ensaio duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia clínica e a segurança do antiviral remdesivir (RDV) intravenoso em adultos hospitalizados com COVID-19, com evidências de comprometimento do trato respiratório inferior. Um total de 1063 pacientes foram aleatoriamente designados para receber remdesivir (dose de carga de 200 mg no dia 1, seguido por 100 mg/dia, por até 9 dias adicionais) ou placebo por até 10 dias. O desfecho primário foi o tempo de recuperação, definido pela alta hospitalar ou pela hospitalização apenas para fins de controle de infecção. Com base nos resultados de uma análise interina (preliminar), que demonstrou um tempo reduzido para recuperação da COVID-19 no grupo de pacientes tratados com remdesivir, o conselho de monitoramento de dados e segurança do estudo

recomendou a divulgação antecipada dos resultados. Resultados preliminares de 1059 pacientes (538 designados para receber remdesivir e 521 para receber placebo) indicaram que aqueles que receberam remdesivir tiveram um tempo médio de recuperação de 11 dias (intervalo de confiança de 95% [IC], 9 a 12), versus 15 dias (IC 95%, 13 a 19) naqueles que receberam placebo (taxa de recuperação de 1,32; IC 95%, 1,12 a 1,55; p < 0,001). As estimativas de mortalidade (pelo método de Kaplan-Meier) em 14 dias foram de 7,1% com remdesivir e 11,9% com placebo (taxa de risco de morte, [HR] 0,70; IC 95%, 0,47 a 1,04). Eventos adversos graves foram relatados para 114 (21,1%) dos 541 pacientes do grupo remdesivir e 141 (27,0%) dos 522 pacientes do grupo placebo. Os autores concluíram que o remdesivir foi superior ao placebo em relação à redução do tempo de recuperação de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e evidência de infecção do trato respiratório inferior, com necessidade de oxigenoterapia suplementar. Segundo os autores, esses achados preliminares apoiam o uso do remdesivir nessa população de pacientes. Alertam, no entanto, que, dada a alta mortalidade, apesar do uso de remdesivir, é claro que o tratamento apenas com um medicamento antiviral provavelmente não é suficiente. Informam que estratégias futuras devem avaliar agentes antivirais em combinação com outras abordagens terapêuticas ou combinações de agentes antivirais para continuar a melhorar os resultados dos pacientes com COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, o estudo apresenta risco de viés baixo a moderado. 1. Geração da sequência aleatória: foi gerada lista de alocação por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: as infusões foram mascaradas com uma bolsa opaca e os tubos foram cobertos para manter o cegamento, (baixo risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: não há informações suficientes para julgar se realmente o cegamento foi efetivo para profissionais e participantes (risco de viés incerto); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: não está claro se os avaliadores foram cegos para os desfechos (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram avaliados no estudo (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: o estudo não demostrou possuir outras fontes de viés (baixo risco de viés).

CORTICOSTEROIDES

COORTE \ *SINGAPURA*

Nesta coorte retrospectiva, os autores procuraram avaliar a eficácia do tratamento adjuvante com corticosteroides em 92 pacientes adultos hospitalizados (≥ 18 anos), que foram diagnosticados com COVID-19. O tratamento desses pacientes incluía o uso de hidroxicloroquina (HCQ) (400 mg 2x no dia 1, seguidos de 200 mg 3x/dia por mais 4 dias), lopinavir-ritonavir (LOP/r) (400/100 mg, 2x/dia) e prednisona (de 30mg/dia a 40mg 2x/dia, a depender da severidade da infecção e do peso do paciente). O uso de corticosteroides por 3 dias ou mais, para quaisquer indicações médicas, foi considerado como terapia adjuvante. Os desfechos compostos por progressão clínica e necessidade de ventilação

mecânica invasiva (VM) ou morte, foram comparados entre o grupo de pacientes tratados apenas com HCQ e LOP/r (Grupo A, n = 57) versus o grupo que recebeu, além desse tratamento, terapia adjuvante com corticosteroides (Grupo B, n = 35). A mediana de dias para o início do tratamento foi de 5 dias. Dentre os 92 participantes incluídos no estudo, havia 44 deles com pneumonia; desses, 68,9% não necessitavam de oxigênio suplementar no início do tratamento. No geral, 17 (18,5%) dos 92 pacientes apresentaram progressão clínica, incluindo 13 (22,8%) dos 57 pacientes do Grupo A versus 4 (11,4%) dos 35 pacientes do Grupo B (p = 0,172). As estimativas não ponderadas de Kaplan-Meier não mostraram diferença significativa na proporção de pacientes que tiveram progressão clínica ou VM invasiva ou morte entre os dois grupos de tratamento. No entanto, naqueles com pneumonia, houve menor proporção de pacientes no grupo B com progressão clínica (11,1%, IC 95% 0,0–22,2 versus 58,8%, IC 95% 27,3–76,7, *log rank* p < 0,001); e VM invasiva ou morte (11,3%, IC 95% 0,0–22,5 versus 41,2%, IC 95% 12,4–60,5, *log rank* p = 0,016). Na análise de regressão cox ponderada e ajustada, os pacientes do Grupo B apresentaram menor probabilidade de progressão clínica (taxa de risco ajustada [aHR] 0,08, IC 95% 0,01-0,99, p = 0,049), mas não houve diferença estatística significante no risco de exigir VM invasiva ou morte (aHR 0,22, IC 95% 0,02–2,54, p = 0,22). No subgrupo com pneumonia, os pacientes do grupo B apresentaram risco significativamente menor de progressão clínica (aHR 0,15, IC 95% 0,06–0,39, p < 0,001) e necessitaram de VM invasiva, em comparação ao grupo A (aHR 0,30, 0,10–0,87, p = 0,029). Os autores concluem que o uso de corticosteroides adjuvantes está associado a menor risco de progressão clínica e VM invasiva ou morte, principalmente naqueles pacientes com pneumonia. Por fim, defendem que o uso simultâneo de antivirais e corticosteroides deve ser considerado no tratamento da pneumonia relacionada à COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 08 de 11 critérios foram atendidos. Não há informação sobre o tempo de acompanhamento dos pacientes. Dessa forma, não é possível saber se este tempo foi longo o suficiente para que os desfechos ocorressem nos dois grupos avaliados. Não fica claro se o acompanhamento de todos os pacientes foi completo, não há informação sobre possíveis perdas de seguimento, ou se estratégias foram utilizadas para lidar com um possível acompanhamento incompleto. Como limitações metodológicas adicionais, os próprios autores informam que, sem um grupo placebo, não é possível concluir se o efeito protetor observado foi diretamente devido aos corticosteroides isolados ou à combinação com um agente de tratamento, principalmente a HCQ. Em adição, a seleção de tratamentos de forma não randomizada e o tamanho pequeno da amostra podem ter estimativas tendenciosas e limitar as análise dos subgrupos. Por fim, a seleção de uma população mais jovem nesta coorte e o fato do estudo ter sido realizado em apenas um único centro pode limitar a generalização desses resultados a outras populações de pacientes com COVID-19.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECAS), BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA (BRAS) E BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO (BCCS)

COORTE \ *CHINA*

Este é um estudo de coorte retrospectiva formada por 76 pacientes hipertensos e diagnosticados com COVID-19, atendidos em um centro clínico de Wuhan-China. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e dos bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), comparados aos bloqueadores do canal de cálcio (BCCs) na progressão da COVID-19 em pacientes com hipertensão. Um total de 306 pacientes diagnosticados com COVID-19 concomitante à hipertensão foram tratados com um ou vários fármacos para redução da pressão arterial, incluindo bloqueadores RAS-IECA/BRA, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores e diuréticos, sendo acompanhados entre 25 de janeiro de 2020 a 15 de março de 2020. A maioria dos pacientes ganharam alta hospitalar e, após análise do escore de propensão, apenas 76 pacientes foram mantidos no estudo. Foram comparadas a demografia e as características clínicas, o tempo de conversão de ácidos nucleicos, a tomografia computadorizada dos pulmões e o tempo de hospitalização. A análise dessas variáveis mostrou que, em comparação com os CCBs, os IECA/BRA não aumentaram o risco de curso prolongado e mau prognóstico de pacientes hipertensos com COVID-19. No entanto, os autores reforçam que é necessária uma observação a longo prazo e um desenho de estudo prospectivo sobre a diferença entre os IECAs/BRAs e os não-IECA/BRAs.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 dos 11 critérios foram contemplados neste estudo. A conclusão do estudo apresentou limitações sobretudo porque algumas variáveis clínicas, que estavam incompletas, não foram apresentadas. Além disso, os autores apresentaram as limitações na interpretação dos dados, destacando a necessidade de desenvolver um estudo prospectivo e com um número maior de participantes.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE \ *ESTADOS UNIDOS*

O estudo tem por objetivo descrever os achados eletrofisiológicos e arritmias associados à COVID-19 e ao seu tratamento em pacientes pediátricos (0–21 anos). Um total de 36 pacientes hospitalizados entre março e maio de 2020, em um centro na cidade de Nova Iorque, Estados Unidos, apresentavam sintomas para COVID-19 e testaram positivo para SARS-CoV-2 por meio de RT-PCR do *swab* nasofaríngeo. Todos os participantes foram tratados por 5 dias com HCQ ± AZN, com a dose padrão de HCQ sendo 7 mg/kg/dose (dose máxima de 400 mg/dose) no dia 1 e 3,5 mg/kg/dose (dose máxima de 200 mg/dose) nos 4 dias subsequentes, sendo a dose de AZN 10 mg/kg/dose (dose máxima de 500 mg) no dia 1, e 5 mg/kg/dose (dose máxima de 250 mg) nos 4 dias subsequentes. Um total de 6 pacientes apresentaram arritmia (5 com taquicardia ventricular não sustentada e 1

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

com taquicardia atrial sustentada). Todos os casos eram auto-resolutivos ou com terapia antiarrítmica profilática. O uso de HCQ com ou sem AZN foi associado ao prolongamento significativo do QTc (411 + 19 mseg x 426 + 15 mseg, $p < 0,0001$). O QTc não foi estatisticamente diferente em pacientes com e sem arritmias (425 + 15 ms x 425 + 15 ms, $p = 1$). Os autores concluem que, em pacientes pediátricos com infecção por COVID-19, as arritmias significativas são raras, no entanto, mais comuns do que o esperado em uma população pediátrica no geral. Pacientes pediátricos com arritmias na COVID-19 não têm mais comorbidades. O tratamento para COVID-19 usando HCQ está associado ao prolongamento do intervalo QTc, mas não está associado às arritmias em pacientes pediátricos.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, apenas 4 de 11 dos critérios foram contemplados neste estudo. Os autores apresentaram algumas das limitações do estudo, como a ausência de dados que permitissem análises e conclusões mais robustas. No entanto, os autores deixam de dar destaque para fatores de confusão no estudo, como o uso combinado ou não da HCQ com AZN e a combinação dessas com o aporte de oxigênio. Além disso, trata-se de um corte muito pequeno, com apenas 36 indivíduos recrutados em apenas um centro em Nova Iorque.

METILPREDNISOLONA, DEXAMETASONA, LOPINAVIR/RITONAVIR, OSELTAMIVIR, CEFTRIAXONA, AZITROMICINA, HIDROXICLOROQUINA, INTERFERON BETA 1-B

COORTE \ *ESPANHA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram a associação de diversos medicamentos com a intubação ou morte de 1645 pacientes diagnosticados com COVID-19. A idade dos pacientes foi estratificada em quatro faixas, no qual as faixas 40–59 e 60–79 anos corresponderam a 73% dos pacientes. Pacientes do sexo masculino foram maioria, com 62% da amostra. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (30%) e hipercolesterolemia (20%). Na análise inicial bruta, todos os medicamentos, exceto prednisona, lopinavir/ritonavir, azitromicina e hidroxicloroquina, foram associados a maior mortalidade. Desses quatro, associado à redução da taxa de mortalidade, apenas a hidroxicloroquina apresentou efeito positivo ($d = -0,58 \pm 0,17$). Numa segunda análise, ajustada por propensão ao escore, todos os medicamentos foram atenuados, exceto a prednisona. Sua influência no resultado aumentou de um valor positivo não significativo para um pequeno valor positivo (taxa de risco de $0,85 \pm 0,06$; ed $= -0,42 \pm 0,18$). A hidroxicloroquina manteve um efeito igualmente positivo, apesar de sua atenuação devido à análise de propensão, com razão de risco de $0,84 \pm 0,08$; ed $= -0,44 \pm 0,17$. Nove medicamentos (metilprednisolona, lopinavir/ritonavir, oseltamivir, amoxicilina, azitromicina, ceftriaxona, levofloxacina, tocilizumabe e interferon beta 1-b) não apresentaram efeitos significativos na mortalidade ($d < 0,2$); dois (dexametasona e piperacilina) tiveram um pequeno efeito negativo ($0,2 < d < 0,5$), aumentando ligeiramente a mortalidade; e três medicamentos (hidrocortisona, linezolida e meropenem) tiveram efeitos negativos médios ou grandes ($d > 0,5$). Os autores concluíram que a

administração de hidroxicloroquina e de prednisona foi associada a melhores resultados. Os outros tratamentos foram associados com nenhum efeito ou piores resultados. Ensaios clínicos randomizados desses medicamentos em pacientes com COVID-19 são necessários para evitar a administração pesada de tratamentos sem evidências fortes para apoiá-los.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Como limitações pode-se destacar a natureza retrospectiva do estudo e, principalmente, a falta de um grupo controle. Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

TOCILIZUMABE

COORTE \ *ESPANHA*

Neste estudo de coorte, multicêntrico, os autores apresentam os resultados do uso de tocilizumabe (TCZ) para tratamento da COVID-19 em pacientes transplantados renais. A dose de TCZ utilizada foi de 8 mg/kg, ajustando-se a 600 mg para pacientes> 75 ou 80 kg de peso corporal e 400 mg para aqueles <75-80 kg. Os pacientes receberam até duas doses, separadas por 12 horas, dependendo das condições clínicas. O acompanhamento clínico e os exames laboratoriais foram coletados em três pontos: na admissão, no momento em que o TCZ foi administrado e logo após a infusão de TCZ (mediana 72 h, IQR 48–96 h). O desfecho avaliado foi a mortalidade e a recuperação foi definida como alta hospitalar. Foram avaliados 80 pacientes, cuja idade média foi de 59,3 anos, foi identificada alta taxa de mortalidade (32,5%), relacionada à idade avançada (HR 3,12 para maiores de 60 anos, p = 0,039). A IL-6 e outros marcadores inflamatórios, incluindo LDH, ferritina e dímero-D, aumentaram precocemente após a administração de TCZ e seus valores foram mais altos em não sobreviventes. Em vez disso, as concentrações de proteína C-reativa (PCR) diminuíram após o tocilizumabe, e essa diminuição correlacionou-se positivamente com a sobrevida (média de 12,3 mg/L nos sobreviventes *vs.* 33 mg/L nos não sobreviventes). Os preditores de mortalidade foram analisados e a idade acima de 60 anos e a concentração sérica de PCR após o TCZ foram associados a um risco aumentado de morte, de tal forma que cada mg/L de PCR logo após a administração de TCZ aumentou o risco de morte em 1% (HR 1,01 [IC 1,004–1,024], p = 0,003). Embora os pacientes que morreram apresentassem pior situação respiratória na admissão, isso não foi significativamente diferente na administração de TCZ e não teve impacto no resultado da análise multivariada. Os autores concluem que o TCZ pode ser eficaz no controle da tempestade de citocinas na COVID-19, mas são necessários estudos randomizados.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram contemplados. A maior limitação do estudo é a falta de um grupo controle. Apesar de fazer uma análise multivariada, muitos fatores de confusão como diferentes tratamentos não foram analisados e por isso nenhuma estratégia adequada foi utilizada para lidar com estes.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

RITUXIMAB

TRANSVERSAL \ IRÃ

O objetivo principal deste estudo transversal foi avaliar o desfecho de pacientes com Pênfigo vulgar (dermatose autoimune bolhosa) e que foram tratadas com rituximab nos últimos cinco anos anteriores à pandemia de COVID-19. Os autores extraíram os dados de pacientes que receberam este anticorpo monoclonal entre janeiro de 2016 e fevereiro de 2020 e entraram em contato telefônico com esses para verificarem o possível desenvolvimento de COVID-19 até o final de maio de 2020 (dois meses após o primeiro caso de infecção pelo SARS-CoV-2. Ao todo, foram elegíveis para o estudo 167 pacientes. Após uma série de perguntas, os entrevistados com suspeita ou confirmação de COVID-19 foram questionados sobre a gravidade de sua doença e sobre o protocolo de tratamento que receberam. Cabe ressaltar que, 165 desses pacientes recebiam concomitantemente ao rituximab, medicamentos corticosteroides e imunossupressores. Os resultados mostraram que dos 167 entrevistados, 5 pacientes com pênfigo vulgar apresentaram confirmação de COVID-19 por exame de tomografia computadorizada (TC), sendo quatro deles sintomáticos e um assintomático (diagnosticado acidentalmente). Entretanto, nenhum deles recebeu rituximab no período de um ano antes da pandemia. Como protocolo de tratamento, todos receberam hidroxicloroquina 200 mg/dia, durante duas semanas. Os autores confirmam, além disso, que de 45 pacientes que receberam rituximab durante um ano antes do início da pandemia, nenhum deles apresentou diagnóstico para COVID-19. As limitações do estudo foram muitas, incluindo o diagnóstico da infecção por PCR ou teste imunológico. Desta forma, os resultados foram inconclusivos para definir se o tratamento com rituximabe pode influenciar no aparecimento e na gravidade dos sintomas da COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, nenhum dos 8 critérios foram contemplados. Os critérios de inclusão e exclusão não ficaram claros ou não foram bem definidos. Além disso, a amostra de pacientes total não foi suficientemente descrita e detalhada para permitir possíveis comparações com outros grupos que apresentam características semelhantes. A mensuração de pacientes que possivelmente apresentaram COVID-19 foi feita apenas pelo diagnóstico utilizando TC e pela apresentação de sintomas. Como os próprios autores mencionaram, o diagnóstico foi um fator limitante do estudo. Ademais, os fatores de confundimento não foram identificados e nem relatados no artigo. A metodologia do estudo também não foi bem descrita, impedindo avaliar a objetividade da medição dos resultados. Por fim, nenhuma análise estatística foi aplicada aos dados analisados.

INTERFERON, LOPINAVIR/RITONAVIR, ARBIDOL, OSELTAMIVIR, ANTIBACTERIANOS, CORTICOIDES E MEDICINA TRADICIONAL CHINESA

TRANSVERSAL \ *CHINA*

Neste estudo retrospectivo, foram coletados e analisados os dados demográficos, laboratoriais e de imagem e tratamento de pacientes com COVID-19 grave, tratados em 13 hospitais designados em Hebei, China. Dos 319 pacientes tradados, 51 gravemente doentes foram incluídos na análise. A idade média foi de 58,9 ± 13,7 anos e 27 (52,9%) eram homens. Vinte e um (41,2%) eram aglomerados familiares e 33 (64,7%) apresentavam doenças crônicas. No que concerne ao tratamento oferecido, objetivo deste informe, os autores relatam que todos os pacientes foram tratados com terapia antiviral: 50 (98,0%) com interferon, 49 (96,1%) com lopinavir/ritonavir, 37 (72,5%) com arbidol e 11 (21,6%) com oseltamivir. Muitos dos pacientes (47, 92,2%) também foram tratados com agentes antibacterianos, incluindo azitromicina, levofloxacina, moxifloxacina, cefoperazona sódica, sulbactam sódica/tazobactam sódica e piperacilina sódica e tazobactam sódica. A antibioticoterapia combinada foi mais comumente recebida pelos pacientes criticamente graves do que pelos graves. Metilprednisolona foi usada para tratar 46 (90,2%) pacientes, aproximadamente metade dos pacientes foram tratados com os imunizadores Xuebijing e albumina, 49 (96,1%) foram tratados com medicamentos tradicionais chineses e aproximadamente um quarto recebeu transfusão de sangue. Assim, os autores concluem que pacientes que apresentavam comorbidades tiveram maior probabilidade de evoluir para COVID-19 criticamente grave e que o tratamento deve ser adaptado a cada caso específico.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 4 de 8 critérios foram analisados. O estudo carrega as limitações inerentes de um estudo observacional retrospectivo, com baixo tamanho amostral, sem grupo comparador. Além disso, deve-se apontar que fatores de confusão não foram considerados e por isso nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes, os desfechos não foram estabelecidos e, pela própria natureza do estudo, não houve análise estatística.

LOPINAVIR/RITONAVIR

TRANSVERSAL \ *FRANÇA*

Neste estudo retrospectivo, os autores avaliaram eventos adversos (EAs) associados à administração de lopinavir e ritonavir (LPV/r) no tratamento de COVID-19. Durante o período avaliado, 65 pacientes foram tratados com LPV/r para uma forma grave de COVID-19, cuja idade média foi de 67 ± 14,1 anos e 41 (63,1%) eram homens. Trinta e três pacientes (50,8%) apresentaram pelo menos um grau ≥ 2 EA durante o tratamento com LPV/r: 25 pacientes desenvolveram um distúrbio hepatobiliar, 8 pacientes tiveram concentrações plasmáticas elevadas de lipase e 11 desenvolveram hipertrigliceridemia. Os autores reportam que outros medicamentos foram administrados

concomitantemente com LPV/r; algumas delas (insulina, norepinefrina e propofol) foram administradas significativamente mais frequentemente em pacientes que desenvolveram EA do que em pacientes que não o fizeram. Além disso, mencionam que 9 pacientes (13,8%) apresentaram 13 EAs nos quais havia suspeita de relação causal com LPV/r, porém não mencionam quais EAs e como essa relação foi feita. Os autores quantificaram, ainda, a concentração plasmática de LPV/r, após administração de 400 mg 2x/dia por pelo menos 2 dias, que mostrou grande variabilidade interindividual (mediana 16600 [IQR: 11430–20842] ng/mL para lopinavir e 501 [247–891] ng/mL para ritonavir), mas que não se correlacionaram com maior incidência de EAs. Os autores concluem que aumento de EAs, como marcadores hepatobiliares e pancreáticos em pacientes tratados com LPV/r com COVID-19 grave, podem complicar o atendimento ao paciente e, portanto, requerem um monitoramento rigoroso.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 3 de 8 critérios foram analisados. O estudo carrega as limitações inerentes de um estudo observacional retrospectivo, com baixo tamanho amostral, sem grupo comparador como controle. Além disso, deve-se apontar que a exposição ao medicamento não foi igual para todos os pacientes, fatores de confusão não foram considerados e por isso nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes, os desfechos não foram estabelecidos e não houve análise estatística dos dados obtidos.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo, os autores relatam dois casos de pacientes com COVID-19 tratados com tocilizumabe (TCZ). O primeiro caso é de uma mulher de 62 anos que se apresentou ao pronto-socorro com queixas de náusea, vômitos, diarreia e febre por cinco dias. Na admissão, seus sinais vitais mostravam uma temperatura de 36°C, pulso de 82 batimentos por minuto, pressão arterial de 142/64 mmHg, frequência respiratória de 18 respirações por minuto e saturação de oxigênio de 93% no ar ambiente. No quinto dia, a paciente estava febril e com piora na falta de ar. Ela foi colocada em uma máquina de pressão positiva de dois níveis e transferida para uma sala de pressão negativa. Nesse momento, ela recebeu uma dose de 400 mg de TCZ via intravenosa. Nas 48 horas seguintes, sua febre, sintomas respiratórios e marcadores inflamatórios começaram a diminuir. A paciente recebeu alta, mas com necessidade de oxigenoterapia, em casa, por duas semanas. No segundo caso, uma mulher de 65 anos foi internada em um centro de reabilitação com queixas de febre, tosse e falta de ar ,depois que ela adquiriu a infecção por SARS-CoV-2. Na admissão, seus sinais vitais mostravam temperatura de 37,5°C, pulso de 68 batimentos por minuto, pressão arterial de 116/73 mmHg, frequência respiratória de 17 respirações/minuto e saturação de oxigênio de 100% em ar ambiente. Apesar do tratamento com vários medicamentos durante a internação, ela apresentou febre, cansaço e falta de ar. A paciente foi medicada com TCZ (400 mg via intravenosa). Nos dias seguintes a paciente apresentou melhora da febre, sintomas respiratórios e de marcadores inflamatórios. Os autores concluem que a administração de TCZ nessas pacientes ocorreu devido ao quadro clínico por elas

apresentadas. E que mais estudos precisam ser realizados para melhor estratificar os pacientes que apresentem os requisitos para uso dessa terapia.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06 de 08 critérios foram atendidos. Os dados demográficos dos pacientes foram superficialmente descritos. Além disso, os autores não relataram eventos adversos durante o tratamento dessas pacientes.

PEMBROLIZUMABE

RELATO DE CASO \ *IRLANDA*

Trata-se do relato de caso de uma paciente de 22 anos com linfoma de Hodgkin (LH) refratário, tratada com pembrolizumabe, e infectada pelo vírus SARS CoV-2. A paciente foi admitida na emergência em 14/03/2020 com uma história de três dias de tosse, febre (37,9°C), dor de garganta, calafrios e rigidez. Apresentava linfopenia, frequência cardíaca 65 bpm, frequência respiratória de 18 respirações por minuto, pressão arterial 120/84, e SpO_2 96% no ar ambiente. Dispneia, mialgia e anosmia não foram observadas. Diagnosticada em 2017 com LH, a paciente foi submetida a diferentes protocolos de tratamento antineoplásicos, até que, em 2019, a paciente desenvolveu recorrência histológica confirmada da doença. Foi então iniciado tratamento de seis semanas com 400 mg de pembrolizumabe em julho de 2019. A paciente recebeu o 7º ciclo de quimioterapia em 23/03/2020, 9 dias após a admissão por suspeita de COVID-19. Antibióticos de amplo espectro, piperacilina-tazobactam e doxiciclina, foram iniciados no dia 1 da admissão, para tratar pneumonia adquirida, enquanto aguardava o resultado do exame por RT-PCR. Uma vez confirmado o diagnostico de COVID-19, lopinavir/ritonavir (LPV/r) foram iniciados no dia 2. Nos primeiros seis dias de internação, a paciente continuou a apresentar febre e necessitou de aumento nos requisitos de O2. A terapia não foi alterada durante esse período até o dia 7 (dia 6 do LPV/r) com o desenvolvimento de nova diarreia. Antibióticos e LPV/r foram interrompidos. Foi iniciado o tratamento com hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZC), contudo, a paciente permaneceu febril até o dia 13 do início dos sintomas (dia 10 da admissão e dia 2 da HCQ/AZC). Uma queda na concentração de proteína C-reativa, melhora na oxigenação e resolução dos sintomas pareceu coincidir com o início do tratamento com HCQ/AZC. Após 16 dias do início dos sintomas, a paciente estava bem, sem febre e não tinha mais necessidade de suplementação de O2 no momento da alta (dia 13 da admissão). Os autores destacam que o curso da COVID-19 nesta paciente pode ter sido influenciado pela malignidade subjacente do LH, exposição significativa à quimioterapia citotóxica, diminuição dos níveis de pembrolizumabe com dissipação da ativação imune, alteração da terapia direcionada ao SARS CoV-2, de LPV/r para HCQ/AZC ou, simplesmente, pela progressão natural da COVID-19. Informam que a paciente apresentou vários fatores associados a resultados favoráveis na COVID-19, como idade mais jovem, sexo feminino e não ter nenhuma outra comorbidade significativa, como diabetes mellitus, obesidade ou doença cardiovascular. Destacam o dilema entre o uso de pembrolizumabe, potencial indutor de pneumonite, em situações de apresentação respiratória aguda, como nos casos de COVID-19. Alertam que, embora a administração imediata de corticosteroides seja necessária no caso de pneumonite induzida por

pembrolizumabe, essa estratégia pode resultar em piores resultados em pacientes afetados pelo COVID-19. Por fim, recomendam que uma avaliação cuidadosa do risco versus benefício, usando uma abordagem multidisciplinar, seja feita nesses casos.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06 de 08 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente foram parcialmente descritas. Não há informação sobre possíveis efeitos adversos relacionados aos tratamentos recebidos pela paciente.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores relatam 3 casos de trombocitopenia com formação de anticorpos antifator 4 em pacientes adultos intubados com síndrome do desconforto respiratório por COVID-19. O caso 1 era um paciente do sexo masculino de 70 anos de idade, tratado com ceftriaxona, azitromicina e recebeu profilaxia por heparina não fracionada subcutânea para trombose venosa profunda (5.000 unidades 2x/dia), hidroxicloroquina (HCQ) por 5 dias, tocilizumabe e remdesivir. Foi iniciada uma infusão não-fracionada de heparina a 18 unidades/kg/h, em razão da piora do quadro, ainda assim o caso evoluiu para óbito, e os critérios para trombocitopenia induzida por heparina (TIH) foram atendidos. O caso 2, sexo masculino, 74 anos, tratamento iniciado com vancomicina, piperacilina/tazobactam, azitromicina e enoxaparina 40 mg a cada 12 horas para profilaxia para trombose venosa profunda, azitromicina foi substituída por doxiciclina. Após evidência de trombose, foi iniciada infusão não-fracionada de heparina a 18 unidades/kg/h, a heparina foi descontinuada e o caso evoluiu para óbito em decorrência de outras complicações. O caso 3, sexo masculino, 53 anos, recebeu tratamento com infusão não-fracionada de heparina (12 unidades/kg/h) para fibrilação atrial, 2 g de ceftriaxona, 500 mg de azitromicina, furosemida e hidroxicloroquina. Após detecção de plaquetopenia a heparina foi descontinuada, houve melhora e alta do paciente dias depois. Os autores concluíram que doses profiláticas ou de tratamento utilizando heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular são recomendadas para pacientes com COVID-19. O atraso no reconhecimento de trombocitopenia induzida por heparina com trombose pode ter contribuído para um resultado ruim em um desses pacientes, e alertam para que os médicos fiquem atentos às contagens de plaquetas durante o tratamento com heparina, com vigilância contínua para TIH.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 7 de 8 critérios.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

HIDROXICLOROQUINA, OSELTAMIVIR, AZITROMICINA E FAVIPIRAVIR

RELATO DE CASO \ *TURQUIA*

O artigo descreve o caso de um paciente do sexo masculino, 60 anos de idade, com sintomas iniciais de mialgia e fadiga há 2 dias. Sem relato de febre, tosse, dor de garganta, ou falta de ar, e comorbidades também ausentes. O paciente foi hospitalizado com suspeita de infecção viral, e foram realizados TC de tórax e RT-PCR que confirmaram infecção por SARS-CoV-2. Ademais, outros exames realizados confirmaram a presença de rabdomiólise. O paciente foi diagnosticado com pneumonia grave e recebeu tratamento com hidroxicloroquina (HCQ), 1º dia 2 × 400 mg, e 4 dias 2 × 200 mg, oseltamivir (2 × 75 mg, 5 dias) e azitromicina (1º dia 1 × 500 mg, e 4 dias 1 × 250 mg). Houve piora clínica após 5 dias de tratamento, e então favipiravir (1º dia 2 × 1.600 mg, e 4 dias 2 × 600 mg) foi adicionado ao tratamento. O paciente permaneceu internado por 10 dias, havendo melhora dos sintomas e recuperação. Os autores concluíram que fadiga e mialgia devido ao COVID-19 são sintomas bastante comuns, e que a rabdomiólise é uma complicação importante a ser observada em pacientes com sintomas graves. Além disso, os autores ressaltaram que os medicamentos que foram usados no tratamento podem causar miopatia como efeito colateral. Entretanto, a miosite secundária à infecção, como ocorreu nesse caso, revela que o tratamento realizado pode melhorar a condição clínica do paciente e não piora o quadro de miosite.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 7 de 8 critérios. Um aspecto importante do estudo foi alertar sobre a rabdomiólise em pacientes com COVID-19, mesmo na ausência de sintomas iniciais sugestivos de infecção pelo SARS-CoV-2. É importante destacar que relato de caso não produz evidência robusta para tomada de decisão.

AMIODARONA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Paciente do sexo masculino, 74 anos de idade, com histórico de diabetes, hipertensão, e fibrilação atrial permanente, chegou ao hospital da Universidade de Udina na Itália, apresentando febre há 4 dias (38°C), dificuldade em respirar e astenia. Testou positivo para SARS-CoV-2 em exame de *swab* nasal realizado no dia de admissão. Ao exame clínico, paciente não apresentou sintomas necessários à internação. Desta forma, fora prescrito paracetamol para controle dos sintomas e a monitorização dos mesmos foi sugerida para ser feita em casa. Após 4 dias, o paciente apresentou piora do quadro e foi readmitido no hospital apresentando febre (39°C), dispneia intensificada, palidez, taquicardia (87 batimentos/min), aumento da frequência respiratória (28 respirações/min), saturação de oxigênio reduzida de 98% para 96% durante teste de caminhada por 6 minutos e moderada hipoxemia (PO_2, 78 mm Hg). Foi realizado exame de radiografia dos pulmões, o qual revelou pneumonia intersticial bilateral. Diante do quadro, a conduta médica foi iniciar oxigenoterapia (máscara de oxigênio - 40%

FiO_2) e farmacoterapia com dexametazona 8 mg, IV, 2x/dia. Entretanto, no segundo dia de tratamento, o uso do medicamento foi descontinuado devido ao aumento da glicemia, mesmo associado à insulinoterapia. A partir do segundo dia de admissão hospitalar, foi introduzido, com consentimento do paciente, o tratamento *off-label* com amiodarona, um antiarrítmico com potente propriedade vasodilatadora e que tem demonstrado atividade antiviral em alguns estudos. A dose administrada de amiodarona no primeiro dia foi de 15 mg/kg/24 h, por infusão IV, sendo continuada pela sua administração VO, na dose de 400 mg, 2x/dia, por mais 4 dias. Ao final dos 5 dias de tratamento, o paciente apresentou-se sem febre e com melhora significativa dos sintomas, aumento da contagem de linfócitos e redução da Proteína C-Reativa (marcador inflamatório). Como efeito conhecido da amiodarona, o paciente apresentou prolongamento do intervalo QTc (439 ms), após 8 dias de admissão hospitalar. Entretanto, após 6 dias da retirada do medicamento, este intervalo voltou aos níveis basais (404 ms). Baseados nesta evidência, os autores concluíram que a amiodarona possivelmente bloqueia a replicação viral nos estágios iniciais da doença. Entretanto, estudos de segurança e eficácia em pacientes com COVID-19 devem ser investigadas, principalmente quanto ao aparecimento de reações adversas e interações com outros medicamentos.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8 de 8 critérios foram atendidos. Apesar de os autores informarem o não aparecimento de reações adversas durante o tratamento, a segurança e a efetividade da amiodarona no tratamento de COVID-19 não foram avaliadas.

RUXOLITINIBE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Nesse estudo, os autores relatam o caso de um homem de 59 anos, submetido a um transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Além disso o paciente tinha histórico de diabetes e tuberculose. O paciente se apresentou no hospital com queixa de fadiga, tosse seca e dispneia leve. A saturação de oxigênio foi de 97% enquanto respirava o ar ambiente; a temperatura corporal foi de 36,8°C. A proteína C-reativa estava elevada (119 mg/L), assim como dímero D (5700 ng/mL) e fibrinogênio (480 mg/dL). A radiografia de tórax evidenciou um padrão pulmonar intersticial leve. O paciente foi diagnosticado com COVID-19 por meio do teste RT-PCR. Na admissão hospitalar, o ruxolitinibe foi descontinuado. Foi iniciado um tratamento com piperacilina-tazobactam, levofloxacina, levofloxacina, heparina de baixo peso molecular, lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina. A terapia em andamento com isoniazida e valaciclovir foi continuada. No dia 5 após a internação, o paciente desenvolveu uma síndrome do desconforto respiratório agudo. A tomografia computadorizada do tórax mostrou uma evolução significativa de infiltrados, com opacidades bilaterais periféricas em vidro fosco com consolidação difusa. No dia 8, o tratamento com lopinavir-ritonavir foi descontinuado. No dia 10, como a condição do paciente não estava melhorando (razão $PaO2/FiO_2$ de 141), o ruxolitinibe foi retomado (uso *off label*) na dose de 5 mg duas vezes por dia. Sem eventos adversos, no dia 24 (dia 14 do ruxolitinibe) a dose foi aumentada para 10 mg. Os sintomas do paciente melhoraram drasticamente. No dia 32 após a admissão (dia 22 de ruxolitinibe), o quadro clínico do paciente estava

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

praticamente normalizado. O paciente permaneceu em acompanhamento até receber alta após 45 dias no hospital. Os autores concluíram que houve uma melhora clínica considerável após uso ruxolitinibe, no entanto reiteram a necessidade de estudos clínicos controlados para determinar a eficácia e segurança dessa terapia no tratamento da COVID-19.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06 de 08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram superficialmente descritas. Além disso, a condição clínica do paciente após as intervenções não foram bem descritas. Vale ressaltar que a melhora do paciente pode ter ocorrido devido aos diversos tratamentos administrados.

TERAPIAS DIVERSAS

SÉRIE DE CASOS \ *CHINA*

O artigo explorou alterações nos marcadores de doença grave na COVID-19. Foram avaliadas a IL-6 e parâmetros relevantes para outras respostas inflamatórias sistêmicas e gravidade clínica, como temperatura corporal, nível de PCR, taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e achados da TC de tórax, características clínicas e marcadores inflamatórios em 80 pacientes com COVID-19, 69 graves e 11 não graves. A interleucina-6 basal (IL-6) mostrou-se associada à gravidade nos casos de COVID-19, sendo positivamente correlacionado com a temperatura corporal máxima durante a hospitalização e com o aumento da PCR, LDH, ferritina e D-dímero. Dentre os paciente graves, 89,86% foram tratados com antibióticos, oseltamivir (63,77%), terapia antiviral (20,29% oseltamivir, 52,17% umifenovir e 7,25% lopinavir/ritonavir), 42,03% glicocorticoides sistêmicos, e 55,07% receberam imunoglobulina, 55,07% necessitaram de oxigenoterapia (27,54% cânula nasal de alto fluxo, ventilação mecânica invasiva ou não invasiva). Entre os casos com doença grave 53,62% se recuperaram e 46,38% permaneceram hospitalizados, 3 foram transferidos para UTI e nenhum morreu. Significativa redução da IL-6 e melhor avaliação da TC foram encontradas em pacientes durante a recuperação, enquanto a IL-6 aumentou ainda mais em pacientes exacerbados. Os autores concluem que a IL-6 pode ser usada como um marcador para o monitoramento de gravidade em pacientes com COVID-19.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, o estudo atendeu 7 de 10 critérios. Apesar da menção a terapias diversas, o objetivo do estudo foi identificar marcadores de gravidade desde o primeiro atendimento. Uma limitação importante do estudo foi incluir um número de casos não graves muito menor do que o número de casos graves.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *POLÔNIA*

Considerando a investigação de novos medicamentos para tratamento da COVID-19 e a utilização recente dos derivados da quinolona, como a cloroquina e a hidroxicloroquina como opções terapêuticas, os autores realizaram uma revisão narrativa de estudos que possam gerar um melhor entendimento sobre os efeitos cardiovasculares provocados por esses fármacos. Até o momento da revisão (junho 2020), foram encontrados poucos ensaios clínicos que utilizam a cloroquina ou hidroxicloroquina como profilaxia ou tratamento da COVID-19, e que estes ainda não são capazes de provar os benefícios do uso das aminoquinolonas nestes casos. Quanto à tolerabilidade destes fármacos e seus impactos sobre o sistema cardiovascular, cabe enfatizar que os achados encontrados mostram que a toxicidade cardiovascular da cloroquina oral, em doses de antiparasitas, é considerada insignificante, pois raramente induz anormalidades de condução e pode apenas ampliar um pouco o complexo QRS e prolongar o intervalo QT. Além disso, os autores relatam que a relação causal entre o aumento do intervalo QT em pacientes com COVID-19 tratados com cloroquina/hidroxicloroquina, mesmo em associação com a azitromicina, ainda não foi completamente elucidada. Os autores da revisão destacam o fato de que há relatos pré-pandêmicos de arritmias cardíacas graves, atribuídas à azitromicina ou hidroxicloroquina no banco de dados de farmacovigilância da Organização Mundial de Saúde, e que alguns especialistas consideram o uso dessa combinação inseguro fora de ensaios clínicos bem supervisionados. Entretanto, os revisores destacam a necessidade de ensaios clínicos mais amplos, randomizados e controlados para avaliar e confrontar a segurança e a eficácia da cloroquina e da hidroxicloroquina em diferentes populações de pacientes com COVID-19 independentemente de outros fatores de confusão.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foram adotadas ferramentas para se avaliar a qualidade metodológica da revisão narrativa. Em leitura crítica, observou-se que os autores não informaram as estratégias utilizadas para selecionar os artigos citados nesta revisão. Contudo, considera-se que as referências apresentadas estão coerentes com os apontamentos feitos pelos autores.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/ RITONAVIR, REMDESIVIR E FAVIPIRAVIR, INIBIDORES DA INTERLEUCINA-6, TOCILIZUMABE E SARILUMABE, LENZILUMABE, PLASMA CONVALESCENTE E ANTICORPOS NEUTRALIZENTES

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, são levantadas e discutidas as evidências existentes para o uso dos principais medicamentos candidatos para o tratamento da COVID-19, incluindo aqueles disponíveis clinicamente,

como cloroquina, hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir, os quais estão sendo reposicionados para o tratamento de COVID-19; as novas terapias experimentais, como remdesivir e favipiravir, os quais estão sendo ativamente investigadas quanto à eficácia antiviral; os imunomoduladores clinicamente disponíveis e em investigação, como os inibidores da interleucina-6, tocilizumabe e sarilumabe e o fator estimulador de colônias antiegranulócitos-macrófagos, lenzilumabe, estão sendo testados quanto ao seu efeito previsto na neutralização da tempestade de citocinas pró-inflamatórias que caracteriza a COVID-19 grave e crítica. Além disso, são apresentados resultados promissores de terapias alternativas como plasma convalescente e anticorpos neutralizantes, para os quais são necessários outros estudos para avaliar a eficácia no tratamento da COVID-19. Por meio dessa revisão descritiva, os autores concluem que ainda não há evidência de qualidade para apoiar o uso de qualquer uma dessas terapias medicamentosas.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Embora não tenha sido adotada estratégia para avaliação de revisão descritiva, observa-se que os autores conseguiram reunir as principais informações a respeito dos estudos que estão sendo conduzidos ao redor do mundo sobre os possíveis tratamentos para COVID-19. Cada uma das alternativas medicamentosas são discutidas e os cenários de desenvolvimento e aplicação de cada uma são apresentados em tabela. Além disso, os autores trazem alguns resultados de terapias não-medicamentosas que estão sendo testadas, para as quais ainda é necessário mais estudos para produção de resultados seguros e conclusivos, tais como para os medicamentos apresentados ao longo da revisão.

REMDESIVIR, LOPINAVIR E RITONAVIR, CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA E RIBAVIRINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *FRANÇA*

Nesse artigo de opinião, os autores demonstram preocupações quanto ao manejo de mulheres grávidas em meio a pandemia da COVID-19. Apesar de estarem expostas como a população geral, esse grupo deve ser excluído das discussões a respeito da eficácia e segurança de tratamentos para COVID-19. O manejo de uma mulher grávida infectada é essencialmente condicionado pela sintomatologia materna. Mulheres com pouco ou nenhum sintoma não necessitam de tratamento de rotina ou atendimento hospitalar e simplesmente precisam ser monitoradas por até 15 dias para evidências de deterioração respiratória. Na ausência de tratamento específico validado, a abordagem primária à terapia é principalmente sintomática e o parto é considerado em caso de desconforto respiratório crítico, a fim de maximizar a oxigenação e a capacidade pulmonar. No entanto, tem sido relatado que mulheres com sinais respiratórios podem receber tratamento antiviral para melhorar sua condição clínica. Nenhum efeito adverso, em seis mulheres grávidas, foi relatado com o uso de remdesivir durante uma epidemia de ebola. O uso histórico de (hidroxi) cloroquina no tratamento antimalárico, mas também em doenças do tecido conjuntivo, resultou em um perfil de segurança e tolerância bem documentado em mulheres grávidas. Em um estudo com lopinavir em mais de 4000 mulheres grávidas, não houve diferença entre a taxa de incidência de parto prematuro, baixo peso,

defeitos congênitos e resultados adversos em comparação com grupo controle. Estudos pré-clínicos não recomendaram o uso de ribavirina em mulheres grávidas. Os autores concluem lamentando a ausência de grávidas nos grandes ensaios clínicos controlados e apontam que as maternidades devem trocar experiências para garantir o melhor gerenciamento possível das gestantes infectadas.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion* , 6 de 6 critérios foram atendidos. Em análise crítica, trata-se de uma discussão importante a respeito da ausência de grávidas nos grandes ensaios clínicos de tratamentos da COVID-19. Os comentários dos autores foram muito bem detalhados e referenciados.

REFERÊNCIAS

1. Raham TF. **Do low TB prevalence or lack of BCG Vaccination Contribute to Emergence Multisystem Inflammatory Syndrome?** MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.18.20156893
2. Beigel J H, Tomashek K M, Dodd L E, *et al.* **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report.** N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
3. Tat O S, Parthasarathy P, Yi L, *et al.* **Adjunctive Corticosteroids for COVID-19: A Retrospective Cohort Study.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.18.20157008.
4. Liu X, Liu Y, *et al.* **Efficacy of ACEIs/ARBs versus CCBs on the progression of COVID-19 patients with hypertension in Wuhan: A hospital-based retrospective cohort study.** (2020) Journal of Medical Virology. doi: 10.1002/jmv.26315.
5. Samuel S, Friedman RA, *et al.* **Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with pcr positive SARS-Cov-2 infection including drug induced changes in the corrected qt interval (QTc).** 2020. Heart Rithm, https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.033
6. Bernaola N, Mena R, Bernaola A, *et al.* **Observational Study of the Efficiency of Treatments in Patients Hospitalized with Covid-19 in Madrid.** MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20155960
7. Pérez-Sáez MJ, Blasco M, Redondo-Pachón D, Ventura Aguilar P, *et al.* **Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19.** Am J Transplant. 2020 Jul 12. doi: 10.1111/ajt.16192.
8. Shahidi-Dadras M, Abdollahimajd F, Ohadi L *et al.* **COVID-19 in pemphigus vulgaris patients with previous rituximab therapy: A tele-medicine experience.** Journal of Dermatological Treatment, Jun 2020. https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1789041
9. Chen Y, Zhang K, Zhu G, Liu L, Yan X, Cai Z, Zhang Z, Zhi H, Hu Z. **Clinical characteristics and treatment of critically ill patients with COVID-19 in Hebei.** Ann Palliat Med. 2020 Jul 20:apm-20-1273. doi: 10.21037/apm-20-1273.
10. Batteux B, Bodeau S, Gras-Champel V, Liabeuf S, Lanoix JP, *et al.* **Abnormal laboratory findings and plasma concentration monitoring of lopinavir and ritonavir in COVID-19.** Br J Clin Pharmacol. 2020 Jul 21. doi: 10.1111/bcp.14489.
11. Tadepalli S, Vanjarapu JMR, Dona A, *et al.* **The Role of Interleukin-6 Inhibitors in the Treatment of COVID-19 Infections: A Case Series.** Cureus 12(6): e8631. Doi: 10.7759/cureus.8631
12. O'Kelly B, McGettrick P, Angelov D, *et al.* **Outcome of a patient with refractory Hodgkin lymphoma on pembrolizumab, infected with SARS-CoV-2.** British Journal of Haematology, 2020, 190, e1–e38. doi: 10.1111/bjh.16798
13. Riker R, May T, Fraser G, Gagnon D, Bandara M, Zemrak W, *et al.* **Heparin-induced Thrombocytopenia with Thrombosis in COVID-19 Adult Respiratory Distress Syndrome.** Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 13 de maio de 2020;4. https://doi.org/10.1002/rth2.12390.
14. Borku Uysal B, Ikitimur H, Yavuzer S, Islamoglu MS, Cengiz M. **Case Report: A COVID-19 Patient Presenting with Mild Rhabdomyolysis [published online ahead of print, 2020 Jun 19].** Am J Trop Med Hyg. 2020. doi:10.4269/ajtmh.20-0583.
15. Castaldo N, Aimo A, Castiglione V *et al.* **Safety and Efficacy of Amiodarone in a Patient With COVID-19.** JACC: Case Reports v. 2 (9), 15 July 2020, p. 1307-1310. https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.053.

16. Saraceni F, Scortechini I, Mancini G, *et al.* **Severe COVID-19 in a patient with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplant successfully treated with ruxolitinib.** Transpl Infect Dis. 2020;00:e13401. Doi: https://doi.org/10.1111/tid.13401
17. Liu T, Zhang J, Yang Y, *et al.* **The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019.** EMBO Molecular Medicine 12: e12421 | 2020 DOI: 10.1101/2020.03.01.20029769.
18. Jankowska EA, Sierpiński R, Tkaczyszyn M. **Chloroquine and hydroxychloroquine for the prevention and therapy of COVID-19: new hopes and old cardiovascular concerns.** Kardiologia Polska (2020). DOI: 10.33963/KP.15511
19. Vijayvargiya P, Zeralda MBBS, *et al.* **Treatment Considerations for COVID-19: A Critical Review of the Evidence (or Lack Thereof) (2020), Mayo Clinic, https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.027**
20. Faure-Bardon V, Salomon LJ, Leruez-Ville M, *et al.* **How should we treat pregnant women infected with SARS-CoV-2?** BJOG (2020) Doi: https://doi.org/10.1111/1471-0528.16270
21. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 31: página 1-página 77.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 77: busca realizada em 22 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04479358/EUA	Produto biológico	Tocilizumabe	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	21/07/2020	University of Chicago
2	NCT04480632/ Colômbia	Imunoterapia	Plasma Convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	21/07/2020	Hospital Internacional de Colombia, Piedecuesta, Santander, Colombia
3	NCT04480424/EUA	Imunoterapia	GAMUNEX-C (altas doses de imunoglobulina intravenosa)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	21/07/2020	Grifols Therapeutics LLC
4	NCT04480593/Brasil	Produtos Natuais Simples	Própolis	Tratamento padrão	Recrutando	21/07/2020	D'Or Institute for Research and Education|Hospital Sao Rafael
5	NCT04480138/Mexico	Imunomodulador	Peginterferon alfa	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	21/07/2020	Cadila Healthcare Limited
6	NCT04479163/ Argentina	Imunoterapia	Plasma Convalescente	Placebo	Recrutando	21/07/2020	Fundacion Infant
7	NCT04479202/China	Suplemento alimentar	Berberine	Montmorrillonite	Completo	21/07/2020	Chinese Medical Association
8	NCT04479644/China	Imunoterapia	Anticorpo monoclonal BRII-198	Placebo	Recrutando	21/07/2020	Brii Biosciences Limited|TSB Therapeutics (Beijing) CO.LTD
9	NCT04479631/China	Imunoterapia	Anticorpo monoclonal BRII-196	Placebo	Recrutando	21/07/2020	Brii Biosciences Limited|TSB Therapeutics (Beijing) CO.LTD
10	NCT04480333/EUA	Antiviral	Remdesivir em nanopartículas	Placebo	Recrutando	21/07/2020	NeuroActiva, Inc.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
113	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
114	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879: – Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
125	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
126	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
127	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
128	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
129	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
130	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
131	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
132	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
133	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
134	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
135	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
136	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972